Bull Cancer 2016; 103: 180–189
en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Article original

Recommandations 2015 du France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques pour la gestion du risque d'événements cardiovasculaires sous nilotinib au cours de la leucémie myéloïde chronique

Delphine Rea [1], Shanti Ame [2], Aude Charbonnier [3], Valérie Coiteux [4], Pascale Cony-Makhoul [5], Martine Escoffre-Barbe [6], Gabriel Etienne [7], Martine Gardembas [8], Agnès Guerci-Bresler [9], Laurence Legros [10], Franck Nicolini [11,12], Michel Tulliez [13], Eric Hermet [14], Françoise Huguet [15], Hyacinthe Johnson-Ansah [16], Simona Lapusan [17], Philippe Quittet [18], Philippe Rousselot [19], François-Xavier Mahon [20], Emmanuel Messas [21]

Reçu le 5 septembre 2015
Accepté le 16 novembre 2015
Disponible sur internet le :
11 janvier 2016

1. Assistance publique–Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, pôle hématologie-oncologie-radiothérapie, service d'hématologie adulte, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France
2. Hôpital de Hautepierre, département d'hématologie et d'oncologie, CHU de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France
3. Institut Paoli-Calmettes, département d'onco-hématologie, 232, boulevard Sainte-Marguerite, BP 156, 13273 Marseille cedex 9, France
4. CHRU de Lille, service des maladies du sang, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France
5. Centre hospitalier Annecy-Genevois, délégation à la recherche clinique et à l'innovation et service d'hématologie, 1, avenue de l'Hôpital, BP 90074, Metz-Tessy, 74374 Pringy, France
6. Hôpital Pontchaillou, service d'hématologie clinique, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex, France
7. Institut Bergonié, service d'oncologie médicale, 229, cours de l'Argonne, CS61283, 33076 Bordeaux cedex, France
8. CHU d'Angers, service des maladies du sang, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex, France
9. CHU de Nancy, service d'hématologie et de médecine interne, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France
10. Hôpital de l'Archet, service d'hématologie, 151, route Saint-Antoine-de-Ginestière, 06200 Nice, France
11. Centre hospitalier Lyon Sud, service d'hématologie clinique 1G, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France
12. Inserm U1052, CRCL, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France
13. Hôpital Henri-Mondor, laboratoire d'hématologie, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France
14. CHU Estaing, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, 1, place Lucie-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France
15. Institut universitaire du cancer Toulouse-Oncopole, service d'hématologie, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France
16. CHU de Caen, institut d'hématologie, avenue de la Côte-de-Nacre, CS30001, 14033 Caen cedex, France
17. Hôpital Saint-Antoine, service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire, 186, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
18. CHRU de Montpellier, département d'hématologie clinique, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France

Bulletin du CANCER
tome 103 > n°2 > février 2016
http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.11.008
© 2015 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

19. Hôpital André-Mignot, service d'hématologie oncologie, 177, rue de Versailles, 78157 Le Chesnay cedex, France
20. Hôpital Haut-Lévèque, laboratoire d'hématologie, avenue Magellan, 33604 Pessac, France
21. Hôpital européen Georges-Pompidou, service de médecine vasculaire, Inserm U970, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

Correspondance :
Delphine Rea, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, pôle hématologie-oncologie-radiothérapie, service d'hématologie adulte, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.
delphine.rea@aphp.fr

Mots clés
Leucémie myéloïde chronique
Inhibiteur de tyrosine kinase
Nilotinib
Prévention
Risque cardiovasculaire

Résumé

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL ont révolutionné le devenir des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Cette hémopathie maligne autrefois fatale est désormais considérée comme de pronostic favorable au moyen d'un traitement à vie. Si l'objectif thérapeutique premier réside en l'obtention et le maintien d'une réponse optimale pour offrir aux patients une espérance de vie comparable à celle de la population générale, la gestion des effets indésirables des traitements représente une part essentielle de la prise en charge. La plupart des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinase sont sans gravité mais certains peuvent mettre en danger le pronostic fonctionnel ou vital des patients. Le nilotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de 2e génération indiqué dans la leucémie myéloïde chronique en phase chronique nouvellement diagnostiquée et chez les patients intolérants ou résistants à l'imatinib. Ce médicament représente une option thérapeutique importante, cependant il expose à un risque accru de survenue d'événements cardiovasculaires. Dans cet article, une revue exhaustive des données concernant l'efficacité du nilotinib et sa toxicité cardiovasculaire est effectuée et des recommandations émanant du France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques sur les modalités pratiques de la gestion du risque d'accident cardiovasculaire des patients traités par nilotinib sont proposées à la lumière des connaissances actuelles.

Keywords
Chronic myeloid leukemia
Tyrosine kinase inhibitor
Nilotinib
Prevention
Cardiovascular risk

Summary

Management of the cardiovascular disease risk during nilotinib treatment in chronic myeloid leukemia: 2015 recommendations from the France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques

Tyrosine kinase inhibitors targeting the BCR-ABL oncoprotein represent an outstanding progress in chronic myeloid leukemia and long-term progression-free survival has become a reality for a majority of patients. However, tyrosine kinase inhibitors may at best chronicize rather than cure the disease thus current recommendation is to pursue treatment indefinitely. As a consequence, high quality treatment and care must integrate optimal disease control and treatment tolerability. Tyrosine kinase inhibitors have an overall favorable safety profile in clinical practice since most adverse events are mild to moderate in intensity. However, recent evidence has emerged that new generation tyrosine kinase inhibitors may sometimes damage vital organs and if not adequately managed, morbidity and mortality may increase. The 2nd generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib is licensed for the treatment of chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to imatinib and newly diagnosed chronic phase-chronic myeloid leukemia. Nilotinib represents an important therapeutic option but it is associated with an increased risk of cardiovascular events. The purpose of this article by the France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques is to provide an overview of nilotinib efficacy and cardiovascular safety profile and to propose practical recommendations with the goal to minimize the risk and severity of cardiovascular events in nilotinib-treated patients.

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare qui en l'absence de traitement approprié progresse en quelques années de la phase chronique (PC) ou accélérée (PA) vers la phase blastique (PB) rapidement fatale. À partir des années 2000, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) compétitifs de l'adénosine triphosphate (ATP) dirigés contre l'oncoprotéine BCR-ABL ont bouleversé son pronostic. Tout d'abord, l'imatinib a supplanté les thérapeutiques antérieures telles l'interféron-α et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont seule une minorité de patients bénéficiaient au prix d'une toxicité souvent élevée [1,2]. Ensuite, l'arsenal s'est enrichi grâce au développement d'ITK dits de nouvelle génération. Le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib représentent une avancée importante pour les patients résistants ou intolérants à l'imatinib [3]. Le ponatinib est le seul ITK actif chez les patients porteurs de la mutation de résistance BCR-ABL^{T315I} [3,4]. Le dasatinib et le nilotinib sont plus puissants que l'imatinib dans la LMC-PC nouvellement diagnostiquée avec des taux de réponse optimale supérieurs, des réponses moléculaires plus profondes et un risque de progression moindre [5,6].

Ainsi, la LMC est devenue une maladie essentiellement chronique et l'espérance de vie des patients en réponse optimale est comparable à celle d'individus du même âge indemnes de LMC [3,7]. En conséquence, alors que l'incidence de la LMC demeure faible et stable, la prévalence augmente rapidement [8,9]. Aux États-Unis, il est prédit que la prévalence de la LMC à l'horizon de 2050 serait 7 fois plus élevée qu'en 2000 [10]. Cependant, ces progrès ne s'envisagent qu'au prix d'un traitement à vie, les tentatives d'arrêts de traitement étant à ce jour réservées à une minorité de patients en réponse moléculaire stable et profonde [11,12]. La gestion des effets indésirables des ITK est donc primordiale aussi bien à court qu'à long terme [13]. Si les effets secondaires sont déterminés en grande partie par le spectre d'inhibition des protéines kinases ou non kinases de chaque ITK (ou effets « hors cible »), les interactions médicamenteuses potentielles, les comorbidités éventuelles et les différences environnementales et génétiques interindividuelles contribuent vraisemblablement à expliquer les variations d'incidence ou de sévérité de certains effets secondaires pour un ITK donné. La plupart des effets indésirables des ITK sont peu sévères et s'atténuent spontanément ou grâce à des mesures appropriées incluant traitements symptomatiques, réductions posologiques ou changement d'ITK. D'autres en revanche peuvent mettre en danger le pronostic fonctionnel ou vital des patients [13,14]. Le nilotinib représente une option thérapeutique importante pour les patients atteints de LMC. Cependant, plusieurs années après l'obtention de sa 1re autorisation de mise sur le marché (AMM), il est admis que le nilotinib augmente le risque de survenue d'événements cardiovasculaires comparé à l'imatinib [14]. Dans cet article, une revue exhaustive de la littérature est réalisée concernant l'efficacité, l'utilisation du nilotinib et sa toxicité cardiovasculaire rapportée. Des recommandations émanant du France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques (Fi-LMC) sur les modalités pratiques de la gestion du risque d'accident cardiovasculaire des patients traités par nilotinib sont proposées.

Efficacité du nilotinib

Le nilotinib a reçu sa 1re AMM à 400 mg × 2/j dans la LMC-PC/PA résistante ou intolérante à l'imatinib [15–18]. Les taux respectifs de réponse cytogénétique majeure (0 à 35 % de métaphases Ph$^+$) et complète (RCyC : 0 % de métaphases Ph$^+$) étaient de 56 % et 41 % chez les patients résistants à l'imatinib et de 66 % et 51 % chez les patients intolérants à l'imatinib [17]. Les réponses étaient nettement moindres chez les patients porteurs d'une mutation de BCR-ABL peu sensible au nilotinib in vitro (Y253H, E255K/V, F359V/C) et nulles chez les patients porteurs de la mutation T315I [19]. La survie globale était de 87 % à 2 ans [17]. Le nilotinib a ensuite été comparé à l'imatinib dans la LMC-PC nouvellement diagnostiquée et a reçu une extension d'AMM à la dose de 300 mg × 2/j sur la base d'un taux de réponse moléculaire majeure (RMM : ratio *BCR-ABL*/gène contrôle ≤ 0,1 % IS) à 12 mois significativement supérieur à celui obtenu sous imatinib [5]. Les taux respectifs de RCyC et de RMM à 12 mois étaient de 93 % et 51 % dans le bras nilotinib 300 mg × 2/j et de 76 % et 27 % dans le bras imatinib. Les taux de progression vers les PA ou PB à 12 mois étaient inférieurs à 1 % dans le bras nilotinib à 300 mg × 2/j et de 4 % dans le bras imatinib. La supériorité du nilotinib s'est confirmée au fil du temps, quel que soit le score pronostique de Sokal au diagnostic [20]. Si après 6 ans de suivi la survie globale des patients traités par nilotinib ne diffère pas de celle des patients traités par imatinib (taux respectifs de 91,6 % et 91,4 %), les incidences cumulées de RMM et des réponses moléculaires profondes telles la RM4 (ratio *BCR-ABL*/gène contrôle ≤ 0,01 % IS) ou la RM4.5 (ratio *BCR-ABL*/gène contrôle ≤ 0,0032 % IS) demeurent significativement plus importantes chez les patients traités par nilotinib [21]. De plus, le nilotinib a montré sa capacité à induire des réponses moléculaires profondes après un traitement par imatinib [22]. Un programme d'essais cliniques d'arrêt de traitement est en cours pour les patients en réponse moléculaire profonde et stable sous nilotinib en 1re ou seconde ligne (ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT01698905, NCT01784068, NCT01743989).

Accidents cardiovasculaires et nilotinib

Mise en évidence des accidents cardiovasculaires

Initialement, le nilotinib a été considéré comme bien toléré sur la base des données de pharmacovigilance d'essais d'enregistrement et académiques, la plupart des événements indésirables non hématologiques étant bénins et facilement contrôlables au moyen de soins de support ou d'adaptation posologique [5,18,23–26]. Plusieurs années après l'AMM du nilotinib, certaines équipes ont suspecté un lien entre le nilotinib et la survenue d'accidents cardiovasculaires incluant artériopathie oblitérante des membres

Tableau I
Événements cardiovasculaires ischémiques à 5 ans dans l'essai clinique ENESTnd

Patients (*n*)	Imatinib 400 mg/j (*n* = 280)	Nilotinib 300 mg × 2/j (*n* = 279)	Nilotinib 400 mg × 2/j (*n* = 277)
Accidents coronariens	5	11	21
Accident vasculaire cérébral ischémique	1	4	8
Artériopathie périphérique	0	4	6
Total : *n* (%)	6 (2,1 %)	19 (6,8 %)	35 (12,6 %)

inférieurs (AOMI), syndromes coronariens, infarctus du myocarde (IDM) et accidents vasculaires cérébraux (AVC) [27–34]. C'est le caractère inhabituel de ces événements qui a alerté la communauté médicale : accidents sévères conduisant parfois à l'amputation pour les patients atteints d'AOMI, atteintes possibles de plusieurs territoires et récidives rapides malgré une prise en charge vasculaire médicale ou chirurgicale adaptée, le tout en l'absence d'arrêt rapide du médicament. Les maladies cardiovasculaires représentant une des premières sources au monde de morbidité et de mortalité précoce dans la population générale [35,36], un lien de causalité entre l'utilisation du nilotinib et la survenue de ces événements n'a pu être mis en évidence que dans un second temps.

Kim et al. ont rapporté, grâce à une étude monocentrique transversale, que l'athérosclérose des membres inférieurs infra-clinique ou symptomatique, systématiquement recherchée via la mesure de l'IPS (index de pression systolique) et la réalisation d'écho-dopplers artériels, était plus fréquente chez les patients traités par nilotinib en 1re ou seconde ligne que chez ceux traités par imatinib [37]. Levato et al. ont mis en évidence au sein d'une étude monocentrique rétrospective une fréquence plus élevée d'accidents cardiovasculaires de tout type chez les patients traités par nilotinib en 1re ou seconde ligne que chez les patients traités par imatinib [38]. Giles et al. ont déterminé, au moyen d'une analyse rétrospective des bases de données de 3 essais cliniques industriels dans la LMC-PC en 1re ligne, qu'une AOMI survenait plus souvent chez les patients traités par nilotinib que chez ceux traités par imatinib [39]. À l'heure actuelle, les seules données prospectives comparatives disponibles sont issues de l'essai d'enregistrement du nilotinib en 1re ligne ENESTnd. Avec un recul minimal de 5 ans, il est confirmé que les accidents cardiovasculaires sont plus fréquents sous nilotinib que sous imatinib avec des taux de 6,8 % dans le bras nilotinib à 300 mg × 2/j et 2,1 % dans le bras imatinib [20] (*tableau I*). Il est important de noter que dans cet essai, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire n'était pas préconisé et était laissé à l'appréciation du médecin investigateur. Les délais de survenue de ces accidents sont variables, allant de moins d'un an à plus de 6 ans, le délai de survenue médian se situant entre 14 et 28 mois de traitement [38,40,41].

Tableau II
Classification ESC 2012 du risque de mortalité cardiovasculaire globale à 10 ans

Groupe de risque	Au moins 1 des items suivants
Très élevé	Maladie cardiovasculaire documentée Infarctus du myocarde Syndrome coronarien Accident vasculaire cérébral ischémique Artériopathie périphérique Revascularisation artérielle Diabète avec au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire majeur ou atteinte microvasculaire Insuffisance rénale chronique sévère SCORE[a] ≥ 10 %
Élevé	Un facteur de risque majeur très élevé (HTA sévère, dyslipidémie familiale) Diabète sans autre facteur de risque cardiovasculaire majeur et sans atteinte microvasculaire Insuffisance rénale chronique modérée SCORE[a] ≥ 5 % et ≤ 10 %
Moyen	SCORE[a] ≥1 % et ≤ 5 %
Faible	SCORE[a] ≤ 1 %

[a]SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation (http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts).

Facteurs prédisposants

Dans l'essai clinique ENESTnd, le taux d'événements cardiovasculaires à 5 ans est de 6,8 % dans le bras nilotinib à 300 mg × 2/j et de 12,6 % dans le bras nilotinib à 400 mg × 2/j, suggérant que le risque s'accroît avec la dose du médicament (*tableau I*) [20]. L'incidence ne semble pas augmenter au fil du temps lorsqu'elle est calculée en intention de traiter [21]. Dans la majorité des cas, les patients qui développent un accident ischémique sous nilotinib possèdent plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire personnels majeurs (incluant hypertension artérielle, diabète, tabagisme, dyslipidémie, ou âge avancé), voire une maladie cardiovasculaire athéromateuse avérée [28,30,37,40]. En médecine cardiovasculaire, il existe plusieurs systèmes d'évaluation du risque d'événement artériel ou de mortalité cardiovasculaire globale, basés sur l'existence de facteurs de risque cardiovasculaire majeurs ou d'une maladie cardiovasculaire athéromateuse [42]. Ces systèmes servent à mettre en place des mesures de prévention primaire ou secondaire adaptées au niveau de risque. En Europe, l'une de ces classifications élaborée sous l'égide de la Société européenne de cardiologie (ESC) estime le risque de mortalité cardiovasculaire globale à 10 ans et distingue 4 groupes de risque : faible, moyen, élevé ou très élevé (*tableau II*) [35].

L'utilité de cette classification pour estimer le risque d'accident ischémique fatal ou non à court et moyen terme chez les patients traités par nilotinib a été démontrée de manière rétrospective dans 2 études indépendantes [40,43]. Dans l'étude de Rea et al., la survie sans accident cardiovasculaire à 48 mois était de 97,3 % chez les patients à risque faible ou moyen et de 33,3 % chez les patients à risque élevé ou très élevé [40]. Dans l'étude de Breccia et al., l'incidence cumulée d'accident cardiovasculaire à 48 mois était de 29 % chez les patients à risque élevé ou très élevé, 10 % chez les patients à risque moyen et aucun accident n'a été observé chez les patients à faible risque [43]. Il est important de noter le caractère rétrospectif de ces études dans lesquelles une majorité de patients avaient été traités par nilotinib à 400 mg × 2/j et la mise en place d'une prévention adaptée au risque cardiovasculaire avant ou pendant le traitement par nilotinib n'avait souvent pas été proposée, par manque de connaissance sur ce risque à l'époque.

Mécanismes

Les mécanismes physiopathologiques par lesquels le nilotinib accroît le risque d'accident artériel ischémique demeurent inconnus à ce jour et plusieurs hypothèses sont émises, non mutuellement exclusives. Le fait que le risque ne soit pas réparti de manière homogène chez les patients traités par nilotinib mais concerne essentiellement les patients à risque vasculaire déjà élevé ou très élevé suggère que le médicament aggraverait des lésions athéroscléreuses préexistantes. Si des études transversales suggèrent que les patients traités par nilotinib pourraient développer un plus grand nombre de lésions asymptomatiques que les patients sous imatinib, on ne dispose à ce jour d'aucune donnée prospective sur leur potentiel évolutif et leur dangerosité [37,44,45]. De plus, un cas d'atteinte artérielle de novo sous nilotinib a été décrit [46].

Quoi qu'il en soit, les recherches suggèrent que le nilotinib accélère la formation de plaques d'athérome chez la souris ApoE knock-out et atténue les signes de reperfusion artérielle dans des modèles murins d'ischémie critique des membres secondaire à une ligature [47]. In vitro, le nilotinib semble exercer des effets pro-inflammatoires, anti-prolifératifs et anti-angiogéniques lorsqu'il est appliqué sur des cellules endothéliales humaines matures isolées à partir de veines de cordon ombilical (HUVEC) [47]. Chez l'homme, le nilotinib peut être responsable d'hyperglycémies en relation avec une insulinorésistance et une diminution des taux plasmatiques d'adiponectine [5,48]. Une augmentation du cholestérol total dont sa fraction athérogène *low density lipoprotein* (LDL) peut aussi survenir dès le début du traitement, augmentant ainsi le risque de dyslipidémie [49]. Cependant, il n'a pas pu être établi de lien formel entre ces anomalies du métabolisme glucido-lipidique sous nilotinib et un sur-risque à court terme d'événements cardiovasculaires.

Modalités pratiques de prescription du nilotinib et gestion du risque d'accident artériel : recommandations du Fi-LMC

En Europe, les experts du réseau EuropeanLeukemiaNet (ELN) recommandent l'utilisation de l'imatinib, du nilotinib ou du dasatinib dans la prise en charge des patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée [3]. Le choix de l'ITK est laissé à l'appréciation du clinicien à qui il est conseillé de se baser sur les facteurs pronostiques de l'hémopathie au diagnostic (scores de risque, anomalies cytogénétiques additionnelles [ACA]), le profil de tolérance de chaque ITK et les comorbidités éventuelles du patient [3]. Au-delà de la première ligne, d'autres facteurs doivent être pris en compte comme les intolérances croisées entre ITK, les mutations de *BCR-ABL*, l'apparition d'ACA et une éventuelle progression [3]. En France, le dasatinib dispose d'une AMM dans la LMC-PC nouvellement diagnostiquée mais il n'est pas remboursé par l'assurance maladie dans cette indication. Le choix de l'ITK de 1re ligne est donc restreint à l'imatinib et au nilotinib. Il est indispensable de mieux encadrer les modalités d'utilisation du nilotinib et de prendre des mesures préventives vis-à-vis du risque cardiovasculaire. Dans le résumé des caractéristiques du produit fourni par le fabricant, il est spécifié que « les patients doivent consulter immédiatement un médecin s'ils ressentent des signes ou des symptômes d'événements cardiovasculaires. L'état cardiovasculaire des patients doit être évalué et les facteurs de risque surveillés et activement pris en charge au cours du traitement par nilotinib » [50]. Cependant, les modalités pratiques de prévention ou de prise en charge en cas d'accident artériel ne sont pas précisées et la question de l'évitement éventuel du nilotinib chez certains patients n'est pas posée. Les recommandations du groupe Fi-LMC sont décrites ci-après, élaborées à la lumière des connaissances actuelles et basées sur les 4 principes suivants, que le médicament soit prescrit en 1re ligne ou non :

- détermination du risque cardiovasculaire global avant et pendant le traitement par nilotinib ;
- prévention primaire ou secondaire adaptée au risque cardiovasculaire avant et pendant le traitement par nilotinib ;
- évitement du nilotinib chez certains patients lorsqu'une alternative est possible ;
- arrêt immédiat et définitif du nilotinib en cas d'accident artériel.

Détermination du risque cardiovasculaire global

La classification ESC 2012 du risque cardiovasculaire fatal à long terme a montré son utilité pour estimer le risque d'accident artériel non fatal ou fatal chez les patients européens traités par nilotinib [35,40,43]. Elle est basée sur l'étude des antécédents, la recherche des facteurs de risque personnels majeurs de maladie cardiovasculaire (âge élevé, sexe masculin, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabagisme, diabète), l'examen clinique, le bilan biochimique et métabolique et une éventuelle imagerie artérielle selon le contexte. Elle est

Tableau III
Bilan initial avant traitement par nilotinib

Paramètres	Modalités
Antécédents	Personnels : événements cardiovasculaires, maladies métaboliques, tabagisme, traitements médicamenteux Familiaux : dyslipidémie familiale, morbidité cardiovasculaire précoce dans la parentèle au 1er degré (< 55 ans chez l'homme et < 65 ans chez la femme)
Examen clinique	Interrogatoire : douleur thoracique ou des membres inférieurs à l'effort, amaurose ou déficit transitoire d'un membre Examen clinique : palpation des pouls, auscultation, tension artérielle, indice de masse corporelle
Examens biologiques	Créatininémie Glycémie, HbA1C Cholestérol total, HDL, LDL. Triglycéridémie Microalbuminurie chez le diabétique
Imagerie ou bilan de médecine cardiovasculaire	Risque faible : inutile Risque moyen : ECG (recherche d'une onde Q de nécrose, trouble du rythme) et échographie cardiaque (mesure de la FEVG et recherche de troubles de la cinétique). Écho-doppler des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs à la recherche de plaques d'athérome asymptomatiques Risque élevé ou très élevé : bilan spécialisé en médecine cardiovasculaire systématique

Tableau IV
Bilan de suivi des patients traités par nilotinib

Paramètres	Fréquence	Modalités
Examen clinique	Tous les 3 à 6 mois	Interrogatoire : douleur thoracique ou des membres inférieurs à l'effort, amaurose ou déficit transitoire d'un membre Examen clinique : palpation des pouls, auscultation, tension artérielle, indice de masse corporelle
Examens biologiques	Tous les 3 mois pendant 12 mois, puis tous les 6 à 12 mois (sauf chez le diabétique)	Créatininémie Glycémie, HbA1C Cholestérol total, HDL, LDL. Triglycéridémie Microalbuminurie chez le diabétique
Imagerie ou bilan de médecine cardiovasculaire	Tous les ans en cas de risque moyen Tous les 6 mois en cas de risque élevé ou très élevé (à déterminer en médecine cardiovasculaire)	Risque faible : inutile Risque moyen : écho-doppler des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs à la recherche de plaques d'athérome Risque élevé ou très élevé : suivi spécialisé en médecine cardiovasculaire

constituée de 4 catégories de risque : très élevé, élevé, moyen ou faible (*tableau II*). En l'absence d'événements cardiovasculaires cliniques ou de revascularisation, de diabète ou d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère, d'hypertension artérielle sévère ou de dyslipidémie familiale qui classent d'emblée les patients dans les catégories de risque élevé ou très élevé, un Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) est calculé au moyen de tables pour les personnes âgées de 40 à 65 ans (http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention toolbox/SCORE-Risk-Charts). Le SCORE prend en compte le sexe, l'âge, le tabagisme, la pression artérielle systolique, le cholestérol total et le pays d'origine. Les facteurs de risque émergents (état pro-thrombotique, inflammation, susceptibilité génétique) ou non majeurs ne sont pas pris en compte dans le calcul du SCORE, ni les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce ou l'existence d'athérosclérose infra-clinique. En dessous de 40 ans, la quasi-totalité des personnes est considérée à faible risque alors qu'au-delà de 65 ans, le risque est estimé la plupart du temps comme au moins élevé [35].

Le bilan initial permettant d'évaluer le risque cardiovasculaire avant traitement par nilotinib préconisé par le groupe Fi-LMC est détaillé dans le *tableau III*. Il est débuté en consultation d'hématologie, puis poursuivi en consultation de médecine cardiovasculaire si nécessaire. Les antécédents, l'examen clinique et les examens biologiques permettent d'estimer le groupe de risque

cardiovasculaire selon la classification ESC 2012 (*tableau II*). Un bilan de médecine cardiovasculaire est jugé indispensable en cas de risque d'emblée élevé ou très élevé. L'imagerie systématique à la recherche de plaques d'athérome infra-clinique est préconisée en cas de risque moyen [51]. Lors du suivi, le risque cardiovasculaire doit être réévalué régulièrement, tous les 6 mois en cas d'antécédent d'événement vasculaire (AOMI, syndrome coronarien, IDM, AVC) et annuellement pour le reste des patients en l'absence de symptôme suspect (*tableau IV*).

Mesures de prévention du risque cardiovasculaire

Il est conseillé de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs modifiables selon les mesures ayant prouvé leur efficacité dans la population générale, dont les modalités dépendent du groupe de risque cardiovasculaire [35]. Il n'est actuellement pas prouvé que la prise de mesures préventives plus strictes que celles employées dans la population générale soit bénéfique pour les patients sous nilotinib. Idéalement, le contrôle des facteurs de risque sera effectué en collaboration avec le médecin généraliste et le cardiologue et/ou le diabétologue si besoin. En bref, il comprend le sevrage tabagique, le contrôle de la pression artérielle (< 140/90 mmHG), le contrôle du diabète (HbA1C $\leq$ 7 %), l'obtention d'un cholestérol LDL < 1,15 g/L par mesures hygiéno-diététiques en cas de risque faible ou moyen, et un traitement par statine pour les patients à risque élevé (cholestérol LDL cible <1 g/L) ou très élevé (cholestérol LDL cible < 0,7 g/L). Un traitement par statine est également recommandé en cas de plaque d'athérome infra-clinique chez les patients sous nilotinib bien que dans la population générale, cette indication de prévention primaire soit discutée. En effet dans la population générale, on sera plutôt incité à prescrire une statine si cette plaque est associée à d'autres facteurs de risques non contrôlés. En cas de traitement par statines, il est conseillé de privilégier celles n'étant pas métabolisées par la fraction 3A4 du cytochrome P450 comme la fluvastatine ou la rosuvastatine pour minimiser les interactions médicamenteuses avec le nilotinib [52]. Chez les patients à risque très élevé, la mise en place de mesures de prévention drastiques comprenant outre les mesures décrites ci-dessus, un traitement par antiagrégants plaquettaires et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine devra être assurée en consultation de médecine cardiovasculaire. Il faut noter que si les recommandations internationales utilisées dans le monde diffèrent de par leurs seuils d'intervention thérapeutique en ce qui concerne les statines, elles demeurent consensuelles sur les populations de patients à traiter [53,54].

Faut-il éviter le nilotinib chez certains patients ?

Les études rétrospectives ont montré que les patients à risque vasculaire élevé ou très élevé étaient les plus à risque d'accident artériel ischémique sous nilotinib [40,43]. Cependant, il est important de rappeler que dans ces études, les patients avaient été traités pour la plupart avec du nilotinib à forte dose (400 mg $\times$ 2/j) et n'avaient pas bénéficié de prévention ni de surveillance cardiovasculaire optimale de manière systématique. De plus, ces situations sont hétérogènes et les patients avec antécédent d'accidents ischémiques d'effort ou critiques

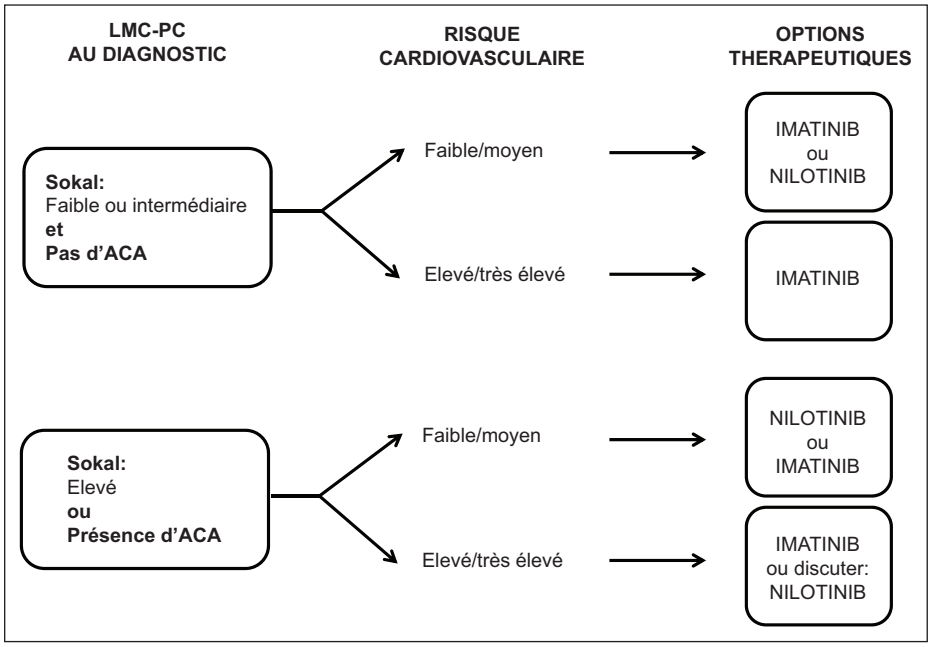

FIGURE 1

Représentation schématique des options thérapeutiques selon les caractéristiques de la LMC-PC au diagnostic et le groupe de risque cardiovasculaire

(soit à risque très élevé) étaient plus particulièrement concernés [40]. Le groupe Fi-LMC privilégie le choix d'un ITK alternatif chez les patients à risque vasculaire élevé ou très élevé quelle que soit l'ancienneté des antécédents cardiovasculaires, et rappelle que les patients diabétiques font partie de ces catégories. Cependant, en cas de score de risque (Sokal, EURO ou EUTOS) élevé ou d'ACA, le nilotinib pourra être discuté en première intention puisque le dasatinib n'est pas remboursé dans ce contexte en France [55]. De même, en l'absence de réponse optimale sous imatinib, le nilotinib pourra être choisi dès lors qu'aucune alternative ne s'avèrerait possible [55]. Ces choix devront faire l'objet d'une discussion entre le patient, l'hématologue et le cardiologue. Une représentation schématique des options thérapeutiques selon les caractéristiques de la LMC au diagnostic et le risque cardiovasculaire est proposée sur la *figure 1*. Au-delà de la 1re ligne si le choix d'un ITK alternatif s'avère complexe, une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire d'hématologie sera organisée. Si le nilotinib est choisi, toutes les mesures de prévention devront être mises en place dès le début du traitement et au-delà de la 1re ligne, la possibilité d'initier le médicament à 300 mg × 2/j au lieu de 400 mg × 2/j pourra être évoquée, malgré l'absence de données comparatives prospectives.

Conduite à tenir en cas d'accident artériel sous nilotinib

En cas d'accident artériel et quel que soit le territoire concerné (AOMI avec claudication ou ischémie critique, syndrome coronarien, IDM, AVC. . .), l'arrêt immédiat du nilotinib est indispensable [14]. En effet, le maintien du nilotinib en cas d'accident artériel se solde par un sur-risque de récidive d'événement artériel aigu, de handicap définitif ou d'accident fatal [27,32–34,40,56]. Si les occlusions artérielles sous nilotinib sont irréversibles, le mécanisme de compensation consiste en la genèse d'une circulation collatérale lorsque le médicament est arrêté à temps, principalement en cas d'occlusion artérielle périphérique [34,46,57]. En outre, le patient doit être impérativement pris en charge en médecine cardiovasculaire pour la mise en place d'un traitement médical si possible, ou de revascularisation selon les cas. Un ITK de profil de tolérance cardiovasculaire plus favorable doit être choisi en relais. Si le changement d'ITK s'avère complexe, une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire est préconisée ; de même si une tentative d'arrêt du traitement est évoquée car il n'existe pas encore de recommandations nationales ou internationales d'arrêt de traitement en dehors des essais cliniques.

Conclusions et perspectives

Les patients traités par ITK pour une LMC ont pour la majorité une espérance de vie normale à condition de maintenir une réponse optimale. Ils doivent donc bénéficier de mesures de prévention en matière de santé telles que celles préconisées pour la population générale. Cependant, certains ITK dont le nilotinib augmentent le risque d'accident artériel en particulier chez les patients déjà à risque élevé ou très élevé. La détermination du risque cardiovasculaire de base et sous traitement ainsi que la mise en place de mesures de prévention sont donc importantes, en collaboration avec le médecin généraliste et les spécialistes de médecine cardiovasculaire. Les recommandations proposées par le groupe Fi-LMC visent à diminuer le risque de survenue d'accident artériel chez les patients traités par nilotinib en instaurant une prévention adaptée à ce risque. Cependant une évaluation prospective de l'efficacité des mesures proposées est nécessaire et ces recommandations pourraient être revues à la lumière de nouvelles données. Les recherches sur les mécanismes des accidents artériels induits par le nilotinib et les facteurs de prédisposition autres que les facteurs de risques majeurs demeurent essentielles car elles pourraient à terme permettre des stratégies de prévention plus spécifiques.

Déclaration de liens d'intérêts : le groupe Fi-LMC et chacun des co-auteurs déclarent des contrats de partenariat avec Novartis, Bristol Myers Squibb, Ariad et Pfizer visant à financer la recherche clinique et l'organisation de journées scientifiques ou éducationnelles pour les médecins ou les patients. L'article présenté ici a été conçu et rédigé sans aucune participation ni soutien de la part de l'industrie pharmaceutique.

Références

[1] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348(11):994–1004.

[2] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006;355(23):2408–17.

[3] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122(6):872–84.

[4] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2013;369(19):1783–96.

[5] Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362(24):2251–9.

[6] Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362(24):2260–70.

[7] Höglund M, Sandin F, Hellström K, Björeman M, Björkholm M, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. Blood 2013;122(7):1284–92.

[8] Thygesen LC, Nielsen OJ, Johansen C. Trends in adult leukemia incidence and survival in Denmark, 1943–2003. Cancer Causes Control 2009;20(9):1671–80.

[9] Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. Leuk Lymphoma 2013;54(7):1411–7.

[10] Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer 2012;118(12):3123–7.

[11] Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010;11(11):1029–35.

[12] Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarer AP, Arthur C, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. Blood 2013;122(4):515–22.

[13] Rea D. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. Ann Hematol 2015;94(2):149–58.

[14] Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner GH, Wolf D, Rea D, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. Blood 2015;125(6):901–6.

[15] Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med 2006;354(24):2542–51.

[16] Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007;110(10):3540–6.

[17] Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood 2011;117(4):1141–5.

[18] Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia 2013;27(1):107–12.

[19] Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim DW, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. J Clin Oncol 2009;27(25):4204–10.

[20] Saglio G, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Nakamae H, et al. ENESTnd Update: nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) and the impact of early molecular response (EMR) and sokal risk at diagnosis on long-term outcomes. Blood 2013;122(21):92 [abstract, ASH Annual Meeting].

[21] Larson RA, Kim D-W, Issaragrilsil S, le Coutre P, Dorlhiac Llacer PE, et al. Efficacy and safety of nilotinib (NIL) vs imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): long-term follow-up (f/u) of ENESTnd. Blood 2014;124(21):4541 [abstract, ASH Annual Meeting].

[22] Hughes TP, Lipton JH, Spector N, Cervantes F, Pasquini R, et al. Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after long-term imatinib. Blood 2014;124(5):729–36.

[23] Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. Blood 2009;114(24):4933–8.

[24] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 2012;26(10):2197–203.

[25] Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. J Clin Oncol 2010;28(3):392–7.

[26] Etienne G, Milpied B, Réa D, Rigal-Huguet F, Tulliez M, et al. Guidelines for the management of nilotinib (Tasigna)-induced side effects in chronic myelogenous leukemia: recommendations of French Intergroup of CML (Fi-LMC group). Bull Cancer 2010;97 (8):997–1009.

[27] Brauchli YB, Wais T, Gratwohl A, Heim D, Schipf A, et al. Fatal myocardial infarction during nilotinib treatment in a 60-year-old male patient. Acta Oncol 2010;49(4):523–5.

[28] Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner GH, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. Am J Hematol 2011;86(7):533–9.

[29] Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. Am J Hematol 2011;86 (7):610–1.

[30] le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, Dombret H, Trawinska MM, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. J Natl Cancer Inst 2011;103(17):1347–8.

[31] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12(5):337–40.

[32] Kristensen T, Randers E, Stentoft J. Bilateral renal artery stenosis in a patient with chronic myeloid leukemia treated with nilotinib. Leuk Res Rep 2012;1(1):1–3.

[33] Jager NG, Stuurman FE, Baars JW, Opdam FL. Cerebrovascular events during nilotinib treatment. Neth J Med 2014;72(2):113–4.

[34] Gautier V, Mirault T, Azarine A, Alsac JM, Sapoval M, et al. Peripheral artery occlusive disease of the lower limbs: rapid aggravation in a patient taking nilotinib for chronic myeloid leukemia. J Mal Vasc 2015;40(4):231–9.

[35] Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33(13): 1635–701.

[36] Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Eur Heart J 2013;34 (39):3028–34.

[37] Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. Leukemia 2013;27(6):1316–21.

[38] Levato L, Cantaffa R, Kropp MG, Magro D, Piro E, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in chronic myeloid leukemia: a single institution study. Eur J Haematol 2013;90(6):531–2.

[39] Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, Ortmann CE, McNeill C, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. Leukemia 2013;27(6):1310–5.

[40] Rea D, Mirault T, Raffoux E, Boissel N, Andreoli AL, et al. Usefulness of the 2012 European CVD risk assessment model to identify patients at high risk of cardiovascular events during nilotinib therapy in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2015;29(5):1206–9.

[41] Stève-Dumont M, Baldin B, Legros L, Thyss A, Re D, et al. Are nilotinib-associated vascular adverse events an under-estimated problem? Fundam Clin Pharmacol 2015;29 (2):204–8.

[42] Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. J Am Coll Cardiol 2009;54 (14):1209–27.

[43] Breccia M, Molica M, Zacheo I, Serrao A, Alimena G. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during nilotinib treatment. Ann Hematol 2015;94(3):393–7.

[44] Morange PE, Cohen W, Charbonnier A, Carcopino-Tusoli M, Brunet D, et al. Prévalence des maladies cardiovasculaires chez

42 patients traités par Nilotinib pour une leucémie myéloïde chronique. J Mal Vasc 2014;39(5):329 [abstract].

[45] Gardembas M, Henni S, Corby A, Omarjee L, Ifrah N, et al. Impact of nilotinib treatment on subclinical cardiovascular biomarkers. J Clin Oncol 2015;33(15S):7045 [abstract].

[46] Mirault T, Rea D, Azarine A, Messas E. Rapid onset of peripheral artery disease in a chronic myeloid leukemia patient without prior arterial disorder: direct relationship with nilotinib exposure and clinical outcome. Eur J Haematol 2015;94(4):363–7.

[47] Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, Grebien F, Gregor Eisenwort G, et al. Further evaluation of pro-atherogenic and anti-angiogenic effects of nilotinib in mice and in patients with Ph-chromosome+ CML. Blood 2014;124(21):1800 [abstract, ASH Annual Meeting].

[48] Racil Z, Razga F, Drapalova J, Buresova L, Zackova D, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. Haematologica 2013;98(10): e124–6.

[49] Rea D, Mirault T, Cluzeau T, Gautier JF, Guilhot F, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. Haematologica 2014;99(7):1197–203.

[50] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf, , Tasigna-EMEA/H/C/000798 -II/0071, EPAR Product Information. First published 29/09/2009. Last updated 06/02/2015.

[51] Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? J Am Coll Cardiol 2010;56(2):98–105.

[52] Hirota T, Ieiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015;11(9):1435–47.

[53] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63 (25):2889–934 [Pt B].

[54] Cooper A, O'Flynn N, Guideline Development Group. Risk assessment and lipid modification for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of NICE guidance. BMJ 2008;336(7655):1246–8.

[55] Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. Ann Hematol 2015;94(Suppl 2): S141–7.

[56] Coon EA, Zalewski NL, Hoffman EM, Tefferi A, Flemming KD. Nilotinib treatment-associated cerebrovascular disease and stroke. Am J Hematol 2013;88(6):534–5.

[57] Maurizot A, Beressi JP, Manéglier B, de la Marre NH, Spentchian M, et al. Rapid clinical improvement of peripheral artery occlusive disease symptoms after nilotinib discontinuation despite persisting vascular occlusion. Blood Cancer J 2014;4(9):e247.